

THESIS

MUNICH

1966

DIE BEDEUTUNG DES PARAINFLUENZAVIRUS 1 UND DES
PARAINFLUENZAVIRUS 3 IM KINDESALTER
(Eine Durchseuchungsstudie)

Maria-Blanka von Stabel

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0066

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
Direktor: Professor Dr. WISKOTT

DIE BEDEUTUNG DES PARAINFLUENZAVIRUS 1 UND DES
PARAINFLUENZAVIRUS 3 IM KINDESALTER
(Eine Durchseuchungsstudie)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maria-Blanka v o n S t a b e l
aus Budapest

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. O. GOETZ
Mitberichterstatter:	Professor Dr. A. WISKOTT
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 10. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	5
Akute respiratorische Erkrankungen	5
Die Myoxviren	6
LITERARISCHER BERICHT	8
Die Parainfluenzaviren	8
Parainfluenzavirus 1	9
Entdeckung	9
Züchtung	11
Eigenschaften	11
Klinik	12
Parainfluenzavirus 3	15
Entdeckung	15
Züchtung	16
Eigenschaften	16
Klinik	16
Serologische Kreuzreaktionen	18
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	19
Material und Methodik	19
Ergebnisse	21
DISKUSSION	28
ZUSAMMENFASSUNG	30
LITERATURVERZEICHNIS	33

EINLEITUNG

Akute respiratorische Erkrankungen

Die akuten respiratorischen Erkrankungen des Menschen stellen eine der häufigsten Krankheitsursachen dar. Bei 40% aller Krankheiten handelt es sich um akute respiratorische Infekte [31]. Nach Statistiken der Western Reserve Group [USA] macht jeder Mensch im Jahr durchschnittlich sechs- bis zehnmal einen katarrhalischen Infekt durch [12]. In Deutschland schätzt man die Zahl der respiratorischen Erkrankungen, die in einem Jahr auf eine Person fallen, ungefähr auf zwei [64]. Von allen Infekten des Menschen sind etwa 2/3 im Respirationstrakt lokalisiert, 90 % dieser Erkrankungen scheinen bei Erwachsenen abakteriell zu sein [12]. Der bakteriell bedingte Anteil wird von Evans und Brobst mit 5-10 %, [24] von Germer mit 3 % [28] angegeben. Bei Kindern konnte man während eines infektiösen Krupps nur in 24 % Bakterien isolieren [54].

Die Symptome respiratorischer Infekte sind wenig charakteristisch. Sie reichen von "Katarrh", Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis bis zur Bronchopneumonie.

Nach Vivell und Mitarbeiter war es vor etwa 15 Jahren nur möglich, 5-10 % der akuten Infektionen der Atemwege ätiologisch aufzuklären [68]. Die übrigen Infektionen wurden noch vor einiger Zeit als uncharakteristische respiratorische Erkrankungen oder als fieberhafter Katarrh bezeichnet. Erst in den letzten Jahrzehnten ist die Virusforschung in eine stürmische Entwicklung geraten. Durch die Entwicklung und Anwendung neuartiger Methoden konnte man eine Vielzahl von bisher unbekannten Viren isolieren. Dadurch ist auch der Prozentsatz der ätiologisch geklärten Atemwegsinfekte deutlich angestiegen. Er liegt bei großen Differenzen einzelner Autoren um 30 %, wobei Spitzenwerte von nahezu 75 % bei Chanock und Mitarbeiter erreicht werden [14].

Differentialdiagnose

Den uncharakteristischen, wenig differenzierten Symptomen der respiratorischen Infekte stehen eine Vielzahl von Erregern gegenüber. Daraus entstehen große differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Unterschiedliche Virusarten können nämlich die gleichen klinischen Symptome hervorrufen,

während dasselbe Virus für verschiedene klinische Bilder verantwortlich sein kann. Viele Infektionen verlaufen subklinisch, inapparent, latent, abortiv oder mitigiert. Öfters sind es Doppelinfektionen (Bakterium - Bakterium, Bakterium-Virus, Virus-Virus) / 34, 71 /. Virusträger, Dauer- ausscheider und das Vorhandensein von Impfviren erschweren auch die Differentialdiagnose.

Welches Virus ätiologisch eine Rolle spielt, läßt sich im Einzelfall nicht klinisch, sondern nur durch Laboratoriumsuntersuchungen feststellen. In der serologischen Klärung der Virusätiologie von infektiösen Erkrankungen des Respirationstraktes wurden in den letzten Jahren außerordentliche Fortschritte gemacht.

Im Folgenden seien die meistgefundenen Viren aufgeführt:

Influenzaviren A, A1, A2, B, C
Parainfluenzaviren 1, 2, 3, 4
Adenoviren
RS-Virus (respiratory syncytial virus)
Enteroviren
 Polioviren 1-3
 ECHO-Viren
 Coxsackie-Viren
 Reo-Viren (respiratory enteric
 orphan virus)
Psittacose, Ornithose
Common-Cold oder Schnupfenviren
 / 12, 34, 54, 70, 71 /

Die Myxoviren

Die Klassifizierung der Viren erfolgt im allgemeinen nach folgenden Kriterien: / 57 /

1. Morphologie der Viren und Eigenheiten des Vermehrungsvorganges.
2. Chemische Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften.
3. Antigenzusammensetzung.
4. Verhalten gegen physikalische und chemische Einflüsse.
5. Übertragungsmodus in der Natur.
6. Wirts-, Gewebs- und Zelltropismen.
7. Pathologisch-anatomische Befunde.
8. Klinische Symptome.

Nach diesen Kriterien gehören die von uns abgehandelten Viren - die Parainfluenzaviren - in die Gruppe der Myxoviren. Nach einem Vorschlag von Andrews 1955 teilt man die Myxoviren in zwei große Gruppen ein, je nach dem, ob sie Hämolyse produzieren oder nicht. /2a/ Allerdings mußte das von Andrewes entworfene Schema schon kurz nachher abgewandelt werden, da in den auf 1955 folgenden Jahren neue Myxoviren entdeckt worden sind. Nach dem Stand unseres jetzigen Wissens besteht die Gruppe der Myxoviren aus den:

Influenzaviren A (Mensch, A porci, A aequi, A anatis
A galli = M. pestis galli)

B und C

Mumpsvirus

Parainfluenzaviren

Parainfluenzavirus 1

Sendai Virus = hemagglutinating
virus of Japan = [Influenza D /
HämadSORPTIONsvirus 2 (HA 2/

Parainfluenzavirus 2 = CA Virus
(group associated virus)

Parainfluenzavirus 3 = HämadSORPTIONS-
virus 1 / HA 1)

Parainfluenzavirus 4

Parainfluenzavirus 5

RS-Virus

Masernvirus

Die Parainfluenzaviren

Bei den Myxoviren sind manche Viren doppelt zum Teil dreifach entdeckt worden. Nach einem vom internationalen Nomenklatur-Ausschuß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gebilligten Vorschlag von Andrewes, Bang, Chanock und Zhdanov werden die fünf zuletzt entdeckten Virusarten als "Parainfluenzaviren" bezeichnet. Man unterscheidet 4 Typen:

- Parainfluenzavirus 1
- Sendai Virus
- HA 2
- Parainfluenzavirus 2
- Parainfluenzavirus 3
- HA 1
- Parainfluenzavirus 4

Heute werden das Sendai Virus und das HämadSORptionsvirus 2 von Chanock und Mitarbeiter als Parainfluenzavirus 1 zusammengefaßt [16]. Es zeigte sich, daß diese beide Agentien, wenn nicht identisch, so doch zumindest serologisch sehr nahe verwandt zu sein scheinen. Allerdings betrachten russische Autoren beide Erreger nicht als Glieder ein und des selben Typs, sondern als getrennte Parainfluenzaviren [73].

Die Parainfluenzaviren 1 und 3 werden auch als HämadSORptionsviren bezeichnet, da sie in Affennierenzellkulturen durch HämadSORption nachweisbar sind. HämadSORptionsviren wurden außer in den Vereinigten Staaten [11, 12, 16, 17] auch in Europa und zwar in Großbritannien [65] in Dänemark [53], in Frankreich [18] sowie in Deutschland [21, 22] gefunden.

Die Parainfluenzaviren sind verhältnismäßig labil. Ihre Aktivität fällt auch bei Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes langsam ab. Sie sind empfindlich gegen Aether und agglutinieren menschliche oder Hühnererythrozyten. Sie enthalten, genau wie die Influenzaviren, ein rezeptorzerstörendes Enzym. Das Enzym, Neuraminidase, greift Mukoproteine an. Sie vermehren sich in menschlichen Epithelkulturen oder Affenzellkulturen, dagegen schlecht oder garnicht in der Amnionmembran des Hühnerembryos. Die Parainfluenzaviren erzeugen in Gewebekulturen einen wenig ausgeprägten cytopathogenen Effekt, sind aber leicht durch Hämad-

sorption nachweisbar. Sie besitzen mit dem Mumpsvirus ein gemeinsames Antigen und die Fähigkeit, Erythrozyten zu agglutinieren und zu lysieren.

Parainfluenzavirus 1

1. Sendai Virus = hemagglutinating virus of Japan
2. Hämadsorptionsvirus Typ 2 [HA-2]

1. Sendai Virus

Sano u. a. beschrieben 1953 eine Anstaltsepidemie in Japan [58]. Die Erkrankung war klinisch durch plötzlichen Beginn, hohes Fieber, Dyspnoe, Zyanose und Pneumonie - mit massiver Verschattung im Röntgenbild - charakterisiert. Kuroya konnte aus dem Lungengewebe von Säuglingen, die an dieser unklaren interstitiellen Pneumonie verstorben waren, ein Virus isolieren [40]. Er verimpfte Zerreibungen der Lungen intranasal und intraperitoneal auf Mäuse, von denen sich das Virus in die Allantoishöhle des Hühnerembryos übertragen ließ und in Passagen fortgezüchtet werden konnte. Nach dem Orte des Epidemieausbruches wurde das Virus Sendai Virus bekannt.

Bei erkrankten Erwachsenen konnten Kuroya und Mitarbeiter aus dem Nasenrachenspülwasser, durch Verimpfung auf bebrütete Hühnereier das Virus isolieren [40]. Mit derselben Methode gelang Ishiada die Virusgewinnung aus dem Krankenblut [35]. Aus dem Serum der Kranken erfolgte die Virusgewinnung durch intranasale Überimpfung auf Mäuse.

Man nahm anfänglich an, daß das Sendai Virus nur in Japan verbreitet ist. (Hemagglutinating virus of Japan !) 1955 gelang aber in den USA Jensen und Mitarbeiter der serologische Virusnachweis [38]. In England konnten White u. a. 1957 bei sechs Patienten, die an chronischen Atemwegsinfekten litten, das Virus serologisch nachweisen [72]. In Schottland beobachteten Sommerville und Carson das Sendai Virus [63]. Obwohl serologisch AK gefunden wurden, konnte es sowohl in Großbritannien als auch in den USA nicht isoliert werden [2, 16, 17]. 1959 wurden Sendai-Virus-Antikörper in Dänemark, Italien und Frankreich festgestellt. Siegert u. a. [62] zeigten 1959, daß auch in Deutschland Antikörper gegen das Sendai Virus vorkommen.

Kuroya u. a. fanden bei Laboratoriumsmäusen, Hamstern und Frettchen mit dem Sendai Virus identische Stämme. [40] Da das Virus in den Laboratoriumsmäusen, die man zur Isolierung benützt, endemisch auftritt, ist die tatsächliche Bedeutung des Virus sehr schwer zu ermitteln. Auch bei Schweinen, die 2-5 Monate alt waren, wurde das Virus von Sasahara und Ishitani beobachtet [36, 59]. Sie konnten durch Übertragung von Gehirn-

material in die Amnionhöhle einen mit dem Sendai Virus identischen Erreger isolieren. Die Schweine waren schwer erkrankt und zeigten Erscheinungen des Zentralnervensystems. Die Sterblichkeit betrug 75 %. Schweine können Virusausscheider sein. Auch das Vorkommen des Virus bei den obengenannten Tieren läßt daran denken, ob sie nicht als Virus-reservoir für die menschliche Erkrankung in Frage kommen [32].

2. Hämasorptionsvirus Typ 2

Das HA-2 Virus wurde erstmals von Chanock und Mitarbeiter 1958 isoliert [16]. Sie untersuchten 35 Kinder, die zum Teil wegen Pharyngitis, Bronchiolitis und Pneumonie stationär lagen, zum Teil einem Kindergarten angehörten, wo zur Zeit ein fieberhafter respiratorischer Infekt herrschte. Es konnten zwei neue Virusarten in Affennierenzellkulturen mit dem Hämasorptionstest - Methode nach Shelokov und Vogel - nachgewiesen werden. Die Erregernatur wurde durch Freiwilligenversuche bestätigt [68]. Die Autoren nannten die neuen Viren Hämasorptionsvirus 1 und 2.

Die Parainfluenzaviren als Ursache akuter respiratorischen Infekte sind von wechselnder Bedeutung. Chanock u. a. konnten von 140 Kindern (Washington D.C. area) mit akuter Laryngotracheobronchitis in 27 % Parainfluenzaviren isolieren, davon 18 % Typ 1. Mc Lean und Mitarbeiter isolierten unter 155 Kindern - 60 davon über 2 Jahre alt - mit Krupp in 73 Fällen Parainfluenzavirus 1 [47]. Der Virusnachweis wurde in 17 Fällen im Sputum geführt. Chanock und Mitarbeiter wiesen in einer anderen Arbeit [17] bei Kindern, die an Krupp, Pneumonie, Bronchiolitis, Bronchitis erkrankt waren, in 3 % der Fälle Parainfluenzavirus Typ 1 nach. Siebert u. a. fanden in Deutschland bei Normalpersonen keine Antikörperträger. Da sie aber mit der KBR arbeiteten, die die HA-2-Infektionen schlechter erfaßt als der NT, sind möglicherweise Fälle übersehen worden [61]. Nach Dick waren die Erkrankungen der oberen Atemwege während der Jahre 1958 und 1959 in einer Gruppe von Studenten und Soldaten in den USA in 2,6 % durch Parainfluenzavirus 1 verursacht [23]. Es konnten 16 Virusstämme im Gurgelwasser durch Verimpfung auf primäre Affennierenkulturen isoliert werden. HAH-AK wurden in 93 % bei Nichterkrankten gefunden. Bloom isolierte bei 14 Erwachsenen mit und ohne respiratorische Erkrankungen einmal den Typ 1 [8].

Die Erwachsenen-Infektionen sind wahrscheinlich Reinfektionen, es konnten aus dem Rachen Erwachsener während der Erkrankung weniger Viren isoliert werden als bei Kindern.

Ob das HA-2-Virus bei Tieren natürlicherweise vorkommt, ist noch nicht geklärt. Es wird aus den USA von verschiedenen Autoren über Übertragungs-

versuche berichtet. [16, 55]

Chanock und Mitarbeiter isolierten von einem Kind mit akuter Laryngotracheitis durch Übertragung von Rachenspülwasser auf Affennierenzellkulturen einen Virusstamm. [16] Mit diesem Stamm wurden 32 erwachsene Freiwillige, die noch keine neutralisierenden Antikörper gegen den HA-2-Typ hatten, infiziert. Die Inkubation erfolgte in den hinteren Nasenrachenraum, auf die Konjunktiva und intranasal. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 6 Tagen erkrankten 24 Personen an einem influenzaähnlichen Infekt und man konnte mittels der HA-Methode das HA-2-Virus nachweisen. Durch Verimpfung von Rachenspülwasser auf Hühnerembryonen war die Reisolation möglich.

Züchtung:

Zhdanov züchtete das Sendai Virus [Moskauer Stämme] in Affennierenzellkulturen und beobachtete einen cytopathischen Effekt. Nach ihm fand auch in Hühnerembryolungenkulturen eine Virusvermehrung statt, aber ohne erkennbaren cytopathogenen Effekt [74]. In HeLa-Zellen konnte er keine Virusvermehrung feststellen. Dagegen sahen Payne und Ackermann in Sendai Virus infizierten HeLa-Kulturen cytopathische Prozesse [52]. Es traten nach drei-vier Tagen Plaques auf, die ungefähr am achten Tag in größter Zahl vorhanden waren. La Placa und Moscovici beobachteten in HeLa-Zellen auch eine Virusvermehrung, aber keine Veränderungen [41]. Nach Bukrinskaja sind die Menschenembryolungen die empfänglichsten Kulturen [9]. Die Virusvermehrung erfolgte in den Lungenfibroblasten und rief hier nach etwa 24-48 Stunden eine cytopathogene Degeneration hervor.

Eigenschaften:

Die Parainfluenzaviren sind 150-250 m μ groß. Diese Größe wurde elektronenmikroskopisch ermittelt und durch Ultrazentrifugation bestätigt. Die Viren zeigen bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung eine äußere Hülle und eine innere Helixstruktur. Diesen Aufbau finden wir auch bei den Influenzaviren; der Durchmesser des inneren Ribonucleoproteins ist jedoch bei den Parainfluenzaviren zweimal so groß wie bei den Influenzaviren: 180 Å - 90 Å.

Die Anordnung der Ribonukleoproteine ist in den Parainfluenzaviren charakteristisch, periodisch und leicht darstellbar.

Die Teilchenform ist im elektronenmikroskopischen Bild kugelig, sonst wahrscheinlich von der Art der Suspensionsflüssigkeit abhängig. In Aqua dest. sind es abgeflachte Würfel, in physiologischer Kochsalzlösung und

in Ringerlösung sind die Viren fadenförmig.

Es wurde bei dem Sendai Virus neben den großen Formen regelmäßig auch Teilchen von etwa 40 m μ beobachtet. Durch Behandlung mit Aether erhielt Blascovic Teilchen, die noch eine Antikörperbildung hervorriefen. Diese "Untereinheiten" besaßen auch die hämagglutinierenden Eigenschaften des Sendai Virus [7].

Die Parainfluenzaviren induzieren in Gewebekulturen öfters die Bildung von Syncytien. Charakteristische, cytoplasmatische, eosinophile Einschlüsse - sichtbar durch bestimmte Fixation und Färbung - können innerhalb dieser Syncytien und innerhalb einzelner Zellen vorkommen. Ähnliche Einschlusskörper sind in sich trennenden Tochterzellen und in sich teilenden menschlichen Nierenzellen, bei allen Mitoseschritten dargestellt worden, ohne daß sie große chromosomale Anomalien verursacht hätten.

K l i n i k :

Fukumi und Nishikawa bezeichneten das Sendai Virus als den animalen, den HämadSORptionsvirus Typ 2 als den humanen Typ [25]. Nach Cook [20], sowohl Cook und Chanock [19] handelt es sich um e i n e n Parainfluenzotyp. Zhdanov und Bukrinskaya betrachten dagegen die beiden Erreger als getrennte Parainfluenzaviren [73].

Bei laboratoriumdiagnostischen Untersuchungen der Patientenserien ist praktisch zwischen HA-2 und Sendai-Virus nicht zu unterscheiden [20]. Die beiden Viren scheinen serologisch wenn nicht identisch, so doch sehr nahe verwandt zu sein. Die klinischen Erscheinungen aber, die durch die Infektion mit diesen Viren hervorgerufen werden, sind in mancher Hinsicht verschieden, so daß wir sie getrennt behandeln.

Sendai Virus.

Nakao und Yamada beobachteten in der Zeit von 1954 bis 1956 125 Fälle von aseptischer Meningitis, die durch Sendai Virus verursacht waren [50]. Das Virus wurde aus Liquor, Blut oder Stuhl isoliert und als HVJ identifiziert. 1954 traten die Fälle in den Monaten Juni bis Oktober auf, 1955 und 56 während des ganzen Jahres. Die Krankheit begann plötzlich, mit Fieber (in 124 Fällen) das aber nur kurz, 2 - 3 Tage, andauerte. Hauptsymptome waren außer dem Fieber Übelkeit, Erbrechen (in 108 Fällen) und Kopfschmerzen (in 79 Fällen). Die meisten Patienten waren jünger als zehn Jahre. Die Prognose war gut, die Autoren verzeichneten nur einen Todesfall. Ein 2 Jahre 5 Monate alter Junge starb an einer Enzephalitis [49]. Der klinische Verlauf und die Laboratoriumsdiagnosen waren ähnlich, wie bei anderen aseptischen Meningitiden.

Der Liquor war klar oder leicht getrübt, wobei fast in allen Fällen eine Pleozytose nachweisbar war. Der Liquordruck war meistens hoch. Die Zellzahl variierte zwischen 10/3 und 1000/3. Die Eiweißproben fielen negativ aus, der Zuckergehalt war nicht erhöht.

Im Blutbild war die Erythrozytenzahl und der Hb-Gehalt meistens normal, die Leukozytenzahl ebenfalls normal oder leicht erhöht, die Eosinophile vermindert. Die BSG war leicht beschleunigt.

Während der von Sano beschriebenen Anstaltsepidemie konnte man mehrere letal endende Fälle beobachten. Die Krankheit war auch in diesen Fällen durch plötzlichen Beginn gekennzeichnet / 58 /. Das Fieber war sehr hoch, die Kinder hatten Zyanose, Dyspnoe und eine Pneumonie mit massiver Verschattung im Röntgenbild, aber geringem physikalischen Befund. Nach 2-4tägigem Koma und allgemeinen Krämpfen trat der Tod ein. Die Sektion ergab in vielen Fällen eine influenzaähnliche, interstitielle Pneumonie.

Gardner beobachtete die schwersten Erkrankungen bei Patienten über 50 Jahre / 26 /. Bei 19 erwachsenen Patienten, die einen Titeranstieg gegen das Sendai Virus zeigten, trat fünfmal eine Pneumonie auf. Bei drei von vier Kindern standen laryngitische Symptome - trockener Reizhusten, Heiserkeit, Dyspnoe und Stridor - im Vordergrund. Die Mehrzahl der Erkrankungen ist nach Sommerville und Carson durch Kopf- und Muskelschmerzen, Rhinitis, Pharyngitis, Tracheitis und mäßige Temperaturen charakterisiert / 63 /. Nur bei Neugeborenen entsteht ein sehr schweres Krankheitsbild mit hoher Sterblichkeit. Siegert und Mitarbeiter konnten keine Unterschiede zwischen A2/Asia- und Sendai-Virus-Erkrankungen feststellen / 62 /. Sie fanden einen auffallenden Zusammenhang zwischen chronischen Erkrankungen der Atemwege - rezidivierende Anginen, Emphysebronchitis, Lungentuberkulose, Bronchialasthma- und Häufung der Sendai Virus Infekte. Ähnliche Hinweise finden wir bei Sommerville und Carson / 63 /. Auch White u. a. beobachteten sechs Fälle in einem Krankenhaus für chronisch Kranke / 72 /.

Das Sendai Virus kann Erkrankungen in jedem Lebensalter, vorwiegend aber bei Kindern verursachen. Sie treten sporadisch oder lokalisiert, zum Teil endemisch auf /12, 62 /.

Histologisch sind in der Lunge hauptsächlich die Alveolarsepten betroffen. Während am Bronchialepithel nur leichte Veränderungen feststellbar sind, sind die Alveolarsepten stark verdickt und hämorrhagisch. Sie zeigen eine mononucleäre Zellinfiltration und Hyperämie. Die Alveolen und die Bronchiolen sind mit Erythrozyten ausgefüllt. Das Gehirn bietet das Bild einer Leptomeningitis, die Leber das einer serösen Hepatitis. In manchen Fällen

findet man eine Splenitis oder Nephritis. Starke Blutungen in den serösen Körperhäuten - Pleura, Perikard, Peritoneum - sowie in den Kapseln von Thymus und Nebenniere lassen eine hämorrhagische Diathese vermuten.

Komplikationen, die außerhalb des Respirationstraktes auftreten, sind Kieferhöhlenkatarrh, Otitis media, Mastoiditis und gelegentlich Appendizitis.

HämadSORPTIONSVIRUS 2:

Die Infektion mit diesem Erreger ist verbunden mit einem breiten Spektrum klinischer Erkrankungen von milden oberen Atemwegsinfekten bis zu verschieden schwerem Krupp. [12, 17] Etwa die Hälfte der Erstinfektionen mit Parainfluenzavirus 1 führt zur Ausbildung eines fieberhaften Krankheitsbildes. Dieses Virus ist die häufigste Ursache der akuten Laryngotracheobronchitis; es können aber auch die anderen Parainfluenzaviren als Erreger bei diesem Infekt in Betracht kommen.

Die Infektion kann bei Kindern eine leichte Erkältungskrankheit mit oder ohne Fieber verursachen - wie bei Chanock [11, 16, 17], Parrott [51] u. a. berichtet wird - sie kann aber auch die Ursache einer Bronchiolitis, Bronchitis und Pneumonie sein [16, 17, 14]. Die häufigste Erkrankung, mit der die Parainfluenzavirus-Infektion verbunden ist, ist die akute Laryngotracheobronchitis. Chanock u. a. konnten bei 27 % von 140 an Krupp erkrankten Kindern die Parainfluenzaviren isolieren, dabei 18 % Typ 1 [16]. Mc Lean und Mitarbeiter isolierten während eines Jahres 112 Parainfluenzastämme von 253 Patienten mit Krupp [47]. Sie fanden in 91 Fällen Parainfluenzavirus 1.

Die Mehrzahl der Kinder ist bis zum Schuleintritt mit dem Virus in Berührung gekommen. Bei Erwachsenen führt dieser Erreger zu Symptomen, die dem Schnupfen ähnlich sind. Praktisch alle Erwachsenen besitzen AK, vor allem gegen die Typen 1 und 2. Man kann also annehmen, daß diese Erkrankungen Reinfektionen sind. Dick und Mitarbeiter berichteten bei Soldaten über influenzaähnliche Infekte, die durch Parainfluenzavirus 1 verursacht waren [23]. Außerdem fanden sie in 93 % bei nicht Erkrankten der Umgebung erhebliche AK-Mengen gegen das Virus. Tyrrell u. a. wiesen die Erregernatur der Parainfluenzaviren 1 und 3 durch Freiwilligenversuche nach [68]. Sie übertrugen die Viren auf 20 Erwachsene und beobachteten eine influenzaähnliche Erkrankung und AK gegen die infizierenden Viren.

Reinfektionen sind häufig. Präinfektiöse AK in hohem Titer führen zu einer Einschränkung der Häufigkeit der Reinfektionen, können sie aber nicht verhindern.

Parainfluenzavirus 3

Der für Parainfluenzavirus 3 charakteristische Vertreter ist das von Chanock und Mitarbeiter 1958 von Kindern isolierte HA-1-Virus [16]. Die Kinder litten an Pharyngitis, Bronchiolitis oder Pneumonie. Durch Freiwilligenversuche bei Tyrrell konnte die Erregernatur nachgewiesen werden [68]. Die Versuchspersonen erkrankten nach 7-8 Tagen an fieberhaften Luftweginfekten des oberen Respirationstraktes. Auch bei Kontaktpersonen traten ähnliche Symptome auf. Weitere Untersuchungen bei Chanock an Kinder mit Erkrankungen der oberen Atemwege führten bei 659 Kranken in 6% zur Isolierung der Hämadsorptionsviren [17]. In den USA konnten auch Mc Kinney u. a. von zwei Soldaten, die eine Erkältungskrankheit hatten, das HA-1-Virus isolieren [46]. Auch in der Umgebung dieser Soldaten fanden sie bei gesunden Personen hohe AK-Titer gegen dieses Virus.

Weitere Isolierungen wahrscheinlich identischer Erreger sind in England [65] und in Frankreich [18] gelungen. Chany und Mitarbeiter bezeichneten das Virus vorläufig als "EA 102". Béladi und Kukan isolierten in Ungarn einen HA-1 Stamm durch Verimpfung von Rachenabstrichen eines an fieberhafter Angina erkrankten Kindes auf HeLa-Zellkulturen [6].

Das Parainfluenza 3 Virus führt - soweit heute bekannt ist - nur beim Mensch und Rind zu Erkrankung.

Stämme des Parainfluenzavirus 3 hat man aus dem Nasensekret von Rindern mit "shipping fever" (einem respiratorischen Syndrom) isolieren können [1]. 70% der Rinder in den Schlachthöfen der USA wiesen AK gegen Parainfluenzavirus 3 auf. Abinanti und Huebner konnten denselben Virusstamm - Stamm SF 4 - auch beim Mensch isolieren [1].

Bakos und Dinter untersuchten in Schweden die Parainfluenza 3 Infektionen bei Rindern [4]. Die Erkrankungen können milde, aber auch sehr schwer mit Symptomen seitens des Verdauungstraktes verlaufen. Ob Stomatitis und Durchfall auch primär von HA-1 Viren bedingt sind, ist noch nicht geklärt.

Ein Formolimpfstoff wurde aus Rindernierenkulturen, die mit dem SF-4 Stamm identifiziert waren, hergestellt. Er rief bei Meerschweinchen eine starke Antikörperbildung hervor, war aber für Rinder unwirksam. Durch Adsorption des Impfstoffes an Adjuvantien konnte er auch bei Rinder einen hohen AK-Spiegel im Serum hervorrufen [45]. Ob der Impfstoff bei Rinder gegen das epidemieartig auftretende shipping fever wirksam ist, ist noch fraglich.

Eine leichte Übertragbarkeit von Mensch auf Tier wurde von Cook u. a. beobachtet [20]. Sie fanden bei Meerschweinchen AK gegen das

Parainfluenzavirus 3, wenn sie nicht isoliert gehalten worden sind.

Züchtung:

Die fortlaufende Passage des Erregers in Zellkulturen führt erst nach Tagen zu einem cytopathogenen Effekt. In HeLa-Zellkulturen beobachteten Abinanti und Huebner [1], sowohl auch Lépine [44] und La Placa u. a. [42] ein Zusammenfließen des Zytoplasmas sich berührender Zellen und Veränderungen der intrazellulären Organellen. Es bilden sich in Plaques besonderer Art vielkernige Riesenzellen, die sogenannten Syncytien. In Affennierenzellkulturen erfolgt nur eine weniger deutliche Syncytienbildung, aber es entstehen Zytoplasmaeinschlüsse [42].

Auch der Rindervirusstamm vermehrt sich in Zellkulturen. In Affennierenzellen trat bei der Erstinfektion kein cytopathischer Effekt auf. In HeLa-Zellen wurde auch bei diesem Stamm eine Syncytienbildung beobachtet [16].

Chanock und Mitarbeiter gelang die Viruszüchtung in der Amnionhöhle des Hühnerembryos. Das so gezüchtete Virus agglutinierte Meerschweinchen- und Hühnererythrozyten.

Eigenschaften:

Das Parainfluenzavirus 3 kann in Affennierenzellkulturen durch Hämasorption nachgewiesen werden. Es besteht ein gewisses Selbsthemmungsphänomen des cytopathischen Effektes seitens des Virus. Dieses Phänomen wird durch die Ausscheidung eines Hemmstoffes von der Zelle verursacht, der mit dem Interferon von Isaacs und Lindemann identisch zu sein scheint. Der Hemmstoff ist hitzeempfindlich, aber ätherresistent und hemmt nach Chaney nicht nur die Vermehrung des Parainfluenzavirus 3, sondern auch die des Poliovirus Typ 2 [18].

Klinik:

Das Virus ist endemisch verbreitet [20]. Infektionen kommen während des ganzen Jahres vor. Das klinische Bild ist außerordentlich vielseitig. Nach einer Inkubationszeit von 3 bis 4 Tagen können sich Pneumonie, Krupp, Bronchiolitis, Bronchitis, Pharyngitis oder leichte influenzaähnliche Symptome entwickeln.

Etwa 3/4 der Erstinfektionen mit dem Typ 3 führen zur Ausbildung eines fieberhaften Krankheitsbildes. Chanock und Vargosko fanden bei 54 von 659 Kranken Parainfluenzaviren. 20 % dieser Fälle waren so schwer, daß sie eine Krankenhausbehandlung erforderten [17]. Rendtorff und Mitarbeiter untersuchten in einem Waisenhaus während eines Parainfluenza 3-

Infektes Kinder vom 1. bis zum 3. Lebensjahr [56]. Die Infektionen sind durch Routineuntersuchungen entdeckt worden. Die Erkrankung war sehr mild mit Husten, profuser Nasensekretion und leichtem Fieber.

Das Parainfluenzavirus 3 scheint zu einem recht hohen Prozentsatz an Atemwegsinfektionen beteiligt zu sein. So fanden Siegert und Mitarbeiter bei Patienten, die an Atemwegsinfektionen litten, 21 % Antikörper-träger, bei Stichproben [348 Fälle] nur 2, 6 % [61].

Auch dieses Virus wird öfters bei Krupp isoliert. So konnten Chanock und Mitarbeiter bei 140 Kindern, die eine akute Laryngotracheobronchitis hatten, in 4 % der Fälle Parainfluenza 3 Virus nachweisen [16]. Auch Wenner u. a. konnten viermal bei Kindern die Parainfluenzaviren als Erreger des Krupps nachweisen [71]. Außerdem fanden sie Parainfluenzaviren 1, 3 und 4 bei Patienten mit Bronchiolitis, die Typen 2 und 3 bei Pneumonie.

Fast alle Erwachsene scheinen eine Parainfluenza 3 Infektion durchgemacht zu haben. Chanock fand bei allen untersuchten Erwachsenen neutralisierende Antikörper [12]. Auch Tyrrel und Mitarbeiter, die zwanzig Erwachsene testeten und Mc Kinney u. a. fanden erhebliche Antikörpermengen gegen dieses Virus [68, 46]. Die Erwachsenenenerkrankungen sind influenzaähnlich und wahrscheinlich auf eine Reinfektion zurückzuführen.

Serologische Kreuzreaktionen unter den Parainfluenzaviren

Jedes Parainfluenzavirus zeigt Antigengemeinschaft mit mindestens einem, öfters mit mehreren anderen Parainfluenzaviren auf. Kreuzreaktionen wurden in Tierversuchen und bei der Prüfung menschlicher Seren von Chanock u. a. [12, 15, 16] sowie Cook und Mitarbeiter [20] festgestellt. Nach Infektionen mit den Typen 1 und 2 steigt der Titer der komplementbindenden [KB -] Antikörper [AK] auch gegen den Typ 3 an. Titeranstiege bei Sendai-Infektionen gegen HA-2 wurden von Siegert beobachtet. [61] Auch bei der Testung tierischer Immunseren konnte man Kreuzreaktionen feststellen. Seren, die AK gegen das Sendai Virus enthielten, reagierten mit Parainfluenzavirus 2 [CA-Virus] und 3 [HA-1 Virus]; Seren von Tieren, die durch Parainfluenzavirus 3 infiziert waren, mit Parainfluenza 1 Virus [HA-2] und Sendai Virus; Seren mit AK gegen das Parainfluenza 2 Virus mit Sendai Virus. Diese Befunde konnten an Freiwilligen bestätigt werden. Man nimmt an, daß die einzelnen Parainfluenzaviren mehrere gleiche Antigene in verschiedenen Mengen besitzen.

Obwohl die Virusantigene der Typen 1 und 3 sich deutlich unterscheiden, kann aus der Reaktion gegen Impfstoffe aus diesen Viren auf gemeinsamen Antigenbesitz geschlossen werden [37]. Siegert und Mitarbeiter fanden, daß die Verwandtschaft zwischen Parainfluenzavirus 3 und Sendai Virus enger sein dürfte, als die von Parainfluenzavirus 2 und Parainfluenzavirus 1 [61]. Die Diagnose der Parainfluenza 3 Infekte kann durch heterotypische AK - infolge der Antigenbeziehungen mit dem Sendai Virus - erschwert sein.

Serologische Kreuzreaktionen zwischen den Parainfluenzaviren und anderen Viren

Die am häufigsten beobachtete Kreuzreaktion ist die zwischen HA-2 bzw. Sendai Virus (Parainfluenzavirus 1) und Mumpsvirus [20, 27, 46, 61]. Stark und Mitarbeiter fanden eine positive Korrelation zwischen Parainfluenzavirus 2 und Mumpsvirus, aber erst nach dem zehnten Lebensjahr [67 a]. Auf eine serologische Verwandtschaft zwischen Parainfluenzavirus 3 und Mumpsvirus wurde nur selten hingewiesen [11].

Da nach Bang antigene Beziehungen zwischen Mumps und Newcastle disease bestehen, ist die Möglichkeit einer Kreuzreaktion auch zwischen Parainfluenzaviren und dem Erreger des Newcastle disease gegeben [5].

Von Siegert und Mitarbeiter wurde eine Antigengemeinschaft zwischen Parainfluenza 1 Virus (HA-2 bzw. Sendai Virus) mit dem Erreger der infektiösen Mononukleose festgestellt [62].

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

MATERIAL UND METHODIK

Material:

Wir untersuchten in München und Umgebung die Durchseuchung von Kindern von Geburt an bis zum 16. Lebensjahr mit

PARAINFLUENZAVIRUS 1 [HA 2] und

PARAINFLUENZAVIRUS 3 [HA 1]

Da lediglich in Japan das Sendai Virus als Erreger von Parainfluenza 1 Virus-Infektionen gefunden wurde, in der übrigen Welt aber nur das HA 2 Virus isoliert werden konnte und außerdem gegen beide Viren gleiche Antikörper gebildet werden, verwendeten wir in unseren Versuchen das HA 2 Virus.

Es wurden 200 Einzelseren von Kindern - die zur Zeit der Blutentnahme keine Infektion des Respirationstraktes aufwiesen - in dem Neutralisationstest [NT] und in der Komplementbindungsreaktion [KBR] auf Antikörper getestet. Um die Ergebnisse besser verwerten zu können, bildeten wir 5 Altersgruppen. In der ersten Gruppe wurden 12 Seren von Säuglingen (0 - 3 Monate), in der zweiten 4 Seren von Kindern zwischen 3-12 Monate, in der dritten 34 Seren von 1 - 3jährigen Kindern geprüft. Die Altersgruppe der 3-6-jährigen war mit 47, die der 6-16jährigen mit 103 Seren vertreten.

Methodik:

Virusstämme: Das Parainfluenza 1 Virus und das Parainfluenza 3 Virus wurden uns vom National Institut for Medical Research Common Cold Research Unit, Salisbury, England, freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die Viren wurden auf primären Affennierenzellen zur Vermehrung gebracht.

Antigenherstellung: Affennierenzellen, die mit dem betreffenden Virus beimpft und 6 Tage bei 37° inkubiert worden waren, wurden dreimal auf -70° eingefroren und rasch bei 37° aufgetaut, anschließend 15 Min. bei 5000 UpMin zentrifugiert und der Überstand nach Prüfung mit positiven Seren als Antigen verwendet.

Zellkulturen: Für die Vermehrung primärer Affennierenzellen wurde Hanks Lösung mit 0,5 % Laktalbumin und 0,1 % Yeast Extrakt [Difko] und

10 % Kälberserum verwendet. Das Medium erhielt einen Zusatz von 100 E Penicillin und 100 μ Streptomycin/ccm. Die Kulturen wurden mit dem Hämadsorptionstest auf Freisein von Affen-Parainfluenzaviren [SV-5] geprüft. Das Kälberserum fand nur dann als Zusatz zu Medien Verwendung, wenn sich keine Antikörper gegen Parainfluenzavirus 1 und 3 in ihm nachweisen liessen.

Für die Virusvermehrung wurde der Serumzusatz auf 2 % reduziert.

Komplementbindungsreaktion: Die Komplementbindungsreaktion erfolgte nach der Kolmer-Methode modifiziert nach Hummeler mit 2 Komplementeinheiten. Die Seren wurden von 1 : 8 bis 1 : 128 verdünnt. Der Versuchsansatz bestand aus 0,2 ml Serumverdünnung, 0,2 ml Antigen, 0,2 ml Komplement und 0,4 ml hämolytischem System. Die Bindung erfolgte bei 4⁰ über Nacht.

Hämadorptionshemmungstest: (Nach Chanock) Zur Bestimmung der neutralisierenden Antikörper wurden die Seren nach Inaktivierung (30 Min. bei 56⁰) von 1 : 4 bis 1 : 128 verdünnt und zu je 0,2 ml Serumverdünnung und 0,2 ml Virusverdünnung in einer Konzentration von 100 ID 50 zugegeben. Nach 30 Min. Inkubation bei 37⁰ wurde das Serum-Virusgemisch auf Affennierenzellen übertragen und 5 Tage lang bei 37⁰ inkubiert. Nach Zugabe von einer 0,4 % Aufschwemmung von Meerschweinchenerythrozyten und darauf folgende 30 Min. lange Aufbewahrung im Kühlschrank erfolgte die Ablesung unter dem Mikroskop. Das Haften von Erythrozyten an den Zellen bedeutete intracelluläre Virusvermehrung. Wies das Serum Antikörper auf, erfolgte keine Hämadsorption.

ERGEBNISSE

Die Häufigkeit eines positiven Antikörperbefundes zeigen Tabelle 1 und 2.

Tabelle 1

PARAINFLUENZAVIRUS 1

Alter	Zahl der Seren	pos. Seren KBR	pos. Seren NT
0 - 3 Monate	12	5	7
3 - 12 Monate	4	0	0
1 - 3 Jahre	34	6	8
3 - 6 Jahre	47	9	17
6 - 16 Jahre	103	20	41
Gesamt	200	40	73
=====			
In %	100 %	20 %	36,5 %

Tabelle 2

PARAINFLUENZAVIRUS 3

Alter	Zahl der Seren	pos. Seren KBR	pos. Seren NT
0 - 3 Monate	12	3	4
3 - 12 Monate	4	0	1
1 - 3 Jahre	34	3	6
3 - 6 Jahre	47	6	12
6 - 16 Jahre	103	16	53
Gesamt	200	28	76
=====			
In %	100 %	14 %	38 %

Da wir in der ersten Altersgruppe nur 12, in der zweiten nur 4 Seren testen konnten, können wir die Ergebnisse nicht in Prozenten ausdrücken. Es fällt aber auf, daß von den 12 untersuchten Seren in der ersten Gruppe 5 Seren komplementbindende AK und 7 Seren neutralisierende AK gegen das Parainfluenza 1 Virus aufwiesen. Gegen das Parainfluenzavirus 3 konnten in 3 Fällen komplementbindende und in 4 Fällen neutralisierende AK gefunden werden.

Dagegen waren die Ergebnisse außer einem niedrigen neutralisierenden AK-Titer - 1 : 4 - gegen das Parainfluenzavirus 3 in der zweiten Gruppe negativ. Diese Tatsache ist wahrscheinlich auf die diaplazentar von der Mutter aufs Kind übertragenen Antikörper gegen diese Viren zurückzuführen, die in späteren Lebensmonaten wieder verschwinden.

In den weiteren Gruppen können wir eine leicht steigende Tendenz feststellen sowohl bei der Zahl komplementbindender wie auch neutralisierender Antikörperträger. Dabei liegen die gefundenen Werte bei der Komplementbindungsreaktion niedriger als bei dem Neutralisationstest, was auf ein längeres Persistieren der NA-AK gegenüber den KB-AK hinweist. Im allgemeinen liegt die Zahl der AK-Träger in beiden Nach-

weisreaktionen gegen das Parainfluenzavirus 3 niedriger als gegen den Typ 1. Nur in der Gruppe der 6-16jährigen fanden wir bei 103 getesteten Seren 53 positive gegen das Parainfluenza 3 Virus, was 51 % entspricht. Demgegenüber steht 39 % gegen das Parainfluenza 1 Virus.

Insgesamt zeigten 20 % der untersuchten Serumproben komplementbindende und 36,5 % neutralisierende AK gegen das Parainfluenza 1 Virus und 14 % KB- und 38 % NA-AK gegen das Parainfluenza 3 Virus.

Alle Seren, die in der Komplementbindungsreaktion positiv waren, zeigten auch im Neutralisationstest verschieden hohe positive Titer [Tab. 3]. Umgekehrt fanden wir sehr oft Seren, die neutralisierende aber keine komplementbindende Antikörper besaßen und zwar hauptsächlich in den höheren Altersgruppen.

Tabelle 3

Virusstamm	positiv nur in der KBR	positiv nur im NT	positiv in der KBR und im NT
Parainfluenza- 1 Virus	0	33	40
Parainfluenza- 3 Virus	0	48	28
Parainfluenza- 1 + 3 Viren	0	25	12

Die Zahl der Antikörperträger nach Titerhöhe in den beiden Reaktionen ist aus Abb. 1 und 2 ersichtlich:

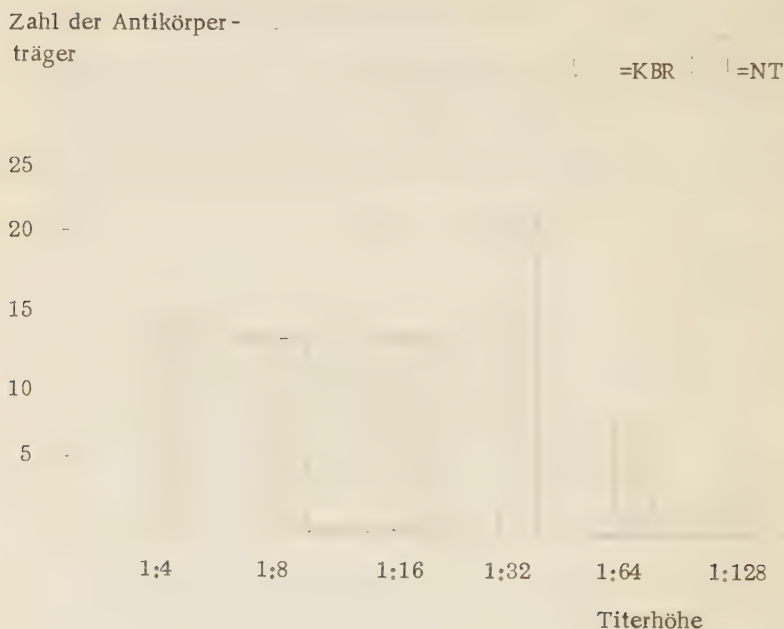


Abb. 1: Zahl der Antikörperträger nach Titerhöhe gegen das Parainfluenzavirus 1 in beiden Reaktionen.

Parainfluenzavirus 1 : 10,5 % der untersuchten Seren zeigten in der KBR gegen das Parainfluenza 1 Virus eine Titerhöhe von 1 : 16 (21 Seren), 1,5 % (3 Seren), eine von 1 : 32 und nur 1 % (2 Seren) der getesteten Seren war noch bei 1 : 128 positiv.

Dagegen fanden wir im Neutralisationstest in einem größeren Prozentsatz höhere Titer. 10,5 % (21 Seren) hatten in einer Titerhöhe von 1 : 32 NA-Antikörper und 2 % (4 Seren) noch bei 1 : 128.

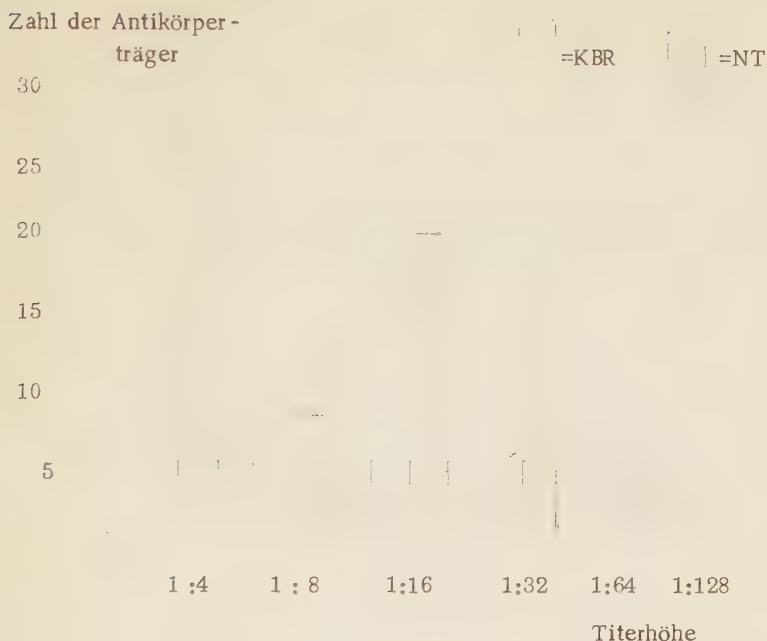


Abb. 2: Zahl der Antikörperträger nach Titerhöhe gegen das Parainfluenza-virus 3 in beiden Reaktionen.

Parainfluenzavirus 3: Gegen das Parainfluenza 3 Virus waren in der KBR in 8 % der Fälle (16 Seren) positive Serumproben mit einer Titerhöhe von 1 : 16, 1,5 % (3 Seren) mit einer von 1 : 32 und nur 0,5 % (1 Serum) war bei 1 : 128 positiv.

Im NT lag die Zahl der Antikörperträger mit 10 % (20 Seren) bei der Verdünnung 1 : 16 am höchsten, 7 % waren bei 1 : 32 positiv, 3 % bei 1 : 64. Bei der Verdünnung von 1 : 128 fanden wir keine positiven Titer.

Antikörper-Träger
in %

Parainf. 1

Parainf. 3



Titerhöhe

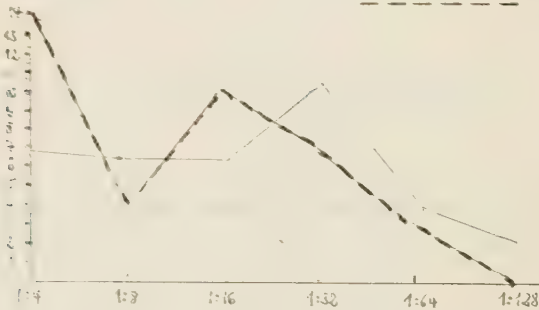
Abb. 3: Höhe der KB-Antikörpertiter gegen Parainfluenza 1- und Parainfluenza 3 Virus in Prozenten ausgedrückt.

NT

Antikörper-Träger
in %

Parainf. 1

Parainf. 3



Titerhöhe

Abb. 4: Höhe der NA-Antikörpertiter gegen Parainfluenza 1 - und Parainfluenza 3 Virus in Prozenten ausgedrückt.

In der KBR liegt die Zahl der Antikörperträger gegen das Parainfluenza-virus 1 bei allen Verdünnungsstufen höher als die gegen das Parainfluenza-virus 3. Im NT ist der prozentuale Anteil der Seren, die gegen Parainfluenza 3 Virus neutralisierende AK enthalten, bei den Titern 1 : 4 und 1 : 16 höher.

Einen gleichzeitig positiven Antikörperbefund gegen den Typ 1 und 3 und in beiden Nachweisreaktionen fanden wir in 12 Fällen. Im Neutralisationstest waren 25 Serumproben gegen die beiden Virustypen gleichzeitig positiv, sie waren in der Komplementbindungsreaktion alle negativ und natürlich bei den vorhergehenden Fällen nicht berücksichtigt. Seren, die in der KBR positiv, im NT negativ waren, fanden wir nicht (Tab. 3).

DISKUSSION

Die relativ hohe Zahl der Antikörperträger in der ersten Altersgruppe und das fast völlige Verschwinden der Antikörper bei der zweiten kann zufällig und durch die niedrige Anzahl der untersuchten Seren bedingt sein.

Es ist aber wahrscheinlich, daß diaplazentar von der Mutter aufs Kind übertragene Antikörper die Ursache sind. Ähnliche Ergebnisse finden wir bei Schmidt und Mitarbeiter [66], Deibel u. a. [21], Stark [67 a] und Gernez-Rieux und Mitarbeiter [29].

Wir fanden bei der Komplementbindungsreaktion weniger AK-Träger als beim Neutralisationstest. Bei der KBR können lediglich die positiven Ergebnisse verwertet werden. Ein negativer Ausfall bedeutet nur, daß momentan nachweisbare Antikörper fehlen. Nach einer schon längere Zeit zurückliegenden Infektion können die Antikörper auf nicht mehr faßbare Werte abgesunken sein. Die Messbarkeit ist auch von der Stärke des verwendeten Antigens abhängig.

Der richtige Durchseuchungsgrad wird durch den NT dargestellt. Die neutralisierende AK bleiben im Serum viel länger erhalten.

Offensichtlich erfolgt die Durchseuchung mit dem Parainfluenzavirus 1 frühzeitiger, als mit dem Parainfluenzavirus 3. Darauf weisen unsere Ergebnisse hin, da wir in den Altersgruppen bis 6 Jahren öfter Antikörperträger gegen den Typ 1 als gegen den Typ 3 fanden. In der Gruppe der 6-16jährigen fanden wir dagegen gegen das Parainfluenza 3 Virus in 51 % neutralisierende Antikörper und nur in 39 % gegen das Parainfluenza 1 Virus. Auch andere Autoren haben schon darauf hingewiesen, daß nach Infektionen mit den Parainfluenzaviren Typ 1 und 2 der AK-Titer nicht nur gegen diese Viren steigt, sondern auch gegen den Typ 3 [38 a, 62]. Wahrscheinlich ist also der hohe Prozentsatz der Kinder mit neutralisierenden Antikörper in dieser Altersgruppe auf diese Ursache zurückzuführen.

Die Durchseuchung scheint, - im Vergleich mit anderen Durchseuchungsstudien - in München und Umgebung mit den beiden Parainfluenzaviren Typ 1 und 3 relativ niedrig zu sein.

Wir fanden gegen das Parainfluenzavirus 1 (HA-2) bei Kindern bis 16 Jahren in der KBR in 20 %, im NT in 36,5 % Antikörperträger.

Gegen das Parainfluenzavirus 3 waren in 14 % der Fälle komplementbindende und in 38 % neutralisierende Antikörper nachweisbar. Schmidt und

Mitarbeiter, die in Leipzig und Umgebung die Durchseuchung mit verschiedenen Viren untersuchten, fanden bei Kindern bis zu 15 Jahren in 71 % hämagglutinationshemmende AK gegen das Parainfluenza 3 Virus [66]. Gernez-Rieux und Mitarbeiter konnten bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr in 48,4 % HAH-AK gegen das Parainfluenzavirus 3 nachweisen [29].

Da von mehreren Untersuchern neutralisierende Antikörper gegen das Parainfluenza 3 Virus mit ähnlicher Häufigkeit nachgewiesen wurden, kann man ein ungefähr paralleles Verhalten zwischen NA- und HAH-AK annehmen [8, 11].

Seren, die nur im Neutralisationstest positiv waren, fanden wir in 33 Fällen gegen den Typ 1 und in 48 Fällen gegen den Typ 3. Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß die neutralisierenden AK viel länger als die komplementbindenden persistieren. Seren, die nur in der KBR positiv gewesen wären, fanden wir nicht. Ein Vorkommen solcher Seren würde auf Kreuzreaktionen mit anderen Viren hinweisen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Durchseuchung mit den Parainfluenzaviren Typ 1 und 3 in München und Umgebung berichtet. Dabei wurden 200 Einzelseren von gesunden Kindern von Geburt an bis zum 16. Lebensjahr in der Komplementbindungsreaktion und im Neutralisationstest getestet.

Wir fanden gegen das Parainfluenza 1 Virus in 20 % positive Serumproben in der KBR und in 36,5 % positive Ergebnisse im NT.

Gegen das Parainfluenza 3 Virus enthielten 14 % der Seren in der KBR und 38 % im NT Antikörper.

Wenn man berücksichtigt, daß die wahre Durchseuchung durch die neutralisierenden AK gegeben wird, da die komplementbindenden AK nur kurz nach der Infektion nachweisbar sind, ergibt sich mit 36,5 % bzw. 38 % ein relativ geringer Durchseuchungsgrad im Verhältnis zu den Angaben anderer Autoren.

Herrn Professor Dr. O. GOETZ möchte ich für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit danken.

Fräulein H. Nickl und Fräulein K. Oetrich sei für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Versuche gedankt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ABINANTI, F.R. , HUEBNER, R.J. : The serological relationships of strains of parainfluenza 3 virus isolated from humans and cattle with respiratory disease.
Virology 8, 391 (1959)
- 2 ANDREWES, C. H. : Brit. med. Bull. 15, 221 (1959)
- 2a ANDREWES, C. H. , BANG, F. B. , Virology I, 176 (1955)
BURNET, F. M. :
- 3 ANDREWES, C. H. , BANG, F. B. , Parainfluenza viruses 1, 2 and 3;
CHANOCK, R. M. , and suggested names for recently described myxoviruses.
ZHDANOV, V. M. : Virology 8, 129 (1959)
- 4 BAKOS, K. und DINTER, Z. Nature 185, 549 (1960)
- 5 BANG, F. B. , and The serology of Newcastle virus infection.
FOARD, M. : II. The antigenic relationships of Newcastle virus.
J. Immunol. 76, 348 (1956)
- 6 BÉLADI, I. und KUKAN, E. : Acta Virol. 4, 323 (1960)
- 7 BLASCOVIC, D. , SOKOL, F. Submits of myxoviruses III. Anti-
and KOCISKOVA, D. : genic properties of Newcastle disease, para-influenza 1 (Sendai) and mumpsviruses of their haem-agglutinins and "g-antigens".
Acta Virol. 5, 294 (1961)
- 8 BLOOM, H. H. , JOHNSON, K. H. ,
JACOBSEN, R. , and CHANOCK, R. M. : Recovery of parainfluenza viruses from adults with upper respiratory illness.
Amer. J. Hyg. 74, 50 (1961)

- 9 BUKRINSKAYA, A. G. :
Type D influenza virus cultivation
in human embryonic tissues.
Acta Virol. 2, 208 (1958)
- 10 BURKE, D. C. , and
ISAACS, A. :
Some factors affecting the production
of interferon.
Brit. J. Exp. Path. 39, 452 (1958)
- 11 CHANOCK, R. M. :
Association of a new type of cyto-
pathogenic myxovirus with infantile
croup.
J. Exper. Med. 104, 555 (1956)
- 12 CHANOCK, R. M. , BELL, J. A. ,
PARROTT, R. M. :
Natural History of Parainfluenza
Infection.
Perspectives in Virology
Vol. II , 126 (1961)
- 13 CHANOCK, R. M. , JOHNSON, K. M. ,
COOK, M. K. , WONG, D. C. , and
VARGOSKO, A. :
The hemadsorption technique with
special reference to the problem of
naturally occurring simian para-
influenza virus.
*The Am. Review of Respiratory
Diseases* Vol. 83, 125 (1961)
- 14 CHANOCK, R. M. , KIM, H. W. ,
VARGOSKO, A. J. , DELEVA, A. ,
JOHNSON, K. M. , CUMMING, C. I. ,
PARROT, R. H. :
Virus recovery and other observa-
tions during 1960 outbreak of
bronchiolitis, pneumonia and minor
respiratory diseases in children.
J. Amer. med. Ass. 176 , 647 (1961)
- 15 CHANOCK, R. M. , PARROTT, R. H. ,
BELL, J. A. , ROWE, W. , and HUEBNER, R. J. :
Publ. Health Rep. 73, 193 (1958)
- 16 CHANOCK, R. M. , PARROTT, R. H. ,
COOK, K. , ANDREWS, B. E. ,
BELL, J. A. , REICHELDERFER, T. , KAPIKIAN, A. Z. ,
MASTROTA, F. M. , HUEBNER, R. J. :
Newly recognized myxoviruses from
children with respiratory disease
New Engl. J. Med. 258 , 207 (1958)

- 17 CHANOCK, R.M., VARGOSKO, A.J.,
LUCKEY, A., COOK, M.K.,
KAPIKIAN, A.Z., REICHELDERFER, T.,
and PARROTT, R.H.: Association of hemadsorption viruses
with respiratory illness in childhood.
J.A.M.A. 169, 548 (1959)
- 18 CHANY, C., DANIEL, P.,
ROBBE-FOSSAT, F.,
VIALATTE, J., LÉPINE, P.
LELONG, L.: Isolation study of an unidentified
syncytial virus associated with
acute respiratory disorders of the
infant.
Ann. Inst. Pasteur (Lille) 95,
721 (1958)
- 19 COOK, M.K., and CHANOCK, R.M.: In vivo antigenic studies of para-
influenza viruses.
Amer.J. Hyg. 77, 150 (1962)
- 20 COOK, M.K., ANDREWS, B.E.,
FOX, H., TURNER, H.C.,
JAMES, W.D. and CHANOCK, R.M.: Antigenic relations among the
"newer" myxoviruses.
Am.J. Hyg. 69, 250 (1959)
- 21 DEIBEL, R., VIVELL, O.,
HÖLZENBEIN, H.: Über das Vorkommen und Verhalten
von neutralisierenden Antikörpern
gegen Parainfluenza 2 und 3 Viren.
Zeitschrift für Kinderheilkunde
86, 525 (1962)
- 22 DEIBEL, R., VIVELL, O., LIPS, G.: Durchseuchungsstudien mit 12
antigendifferenten Viren des Respi-
rationstraktes.
Zeitschrift für Kinderheilkunde
86, 543 (1962)
- 23 DICK, E., MOGABGAB, W., and
HOLMES, B.: Characteristics of parainfluenza 1
(HA-2) virus. I. Incidence of
infection and clinical features
in adults.
Amer.J. Hyg. 73, 263 (1961)
- 24 EVANS, A.S., and BROBST, M.: Bronchitis, pneumonitis and
pneumonia in University of
Wisconsin students.
New Engl. J. Med. 265, 401 (1961)

- 25 FUKUMI, H. and NISHIKAWA, F. : Comparative studies of Sendai and HA-2 viruses. Jap.J. Med. Sci. Biol. 14, 109 (1961)
- 26 GARDNER, P. S. : Serologic evidence of infection with Sendai virus in England. Brit. med. J. 78, 465 (1957)
- 27 GARDNER, P. S. : A serological relationship between mumps and Sendai viruses. J. Hyg. (London) 58, 283 (1960)
- 28 GERMER, W. D. : Virus diseases of the respiratory tract. Dtsch. med. J. 12, 61 (1961)
- 29 GERNEZ-RIEUX, Ch., BRETON, A., SAMAILLE, J. et LELONG, M. : Enquête sérologique sur la fréquence des Myxovirus
- 30 GROSSGEBAUER, K. : Virusschnupfen (Ergebnisse und Probleme) Materia medica Nordmark 15, 2082 (1964) 63, 2082 (1964)
- 31 GSELL, O. : Der banale Infekt und seine Erreger. Münch. Med. Wschr. 1471 (1958)
- 32 HAAGEN, E. : Viruserkrankheiten des Menschen Band I/4/395 (1962)
- 33 HEATH, R. B., TYRRELL, D. A. J., PETO, S. : Serological studies with Sendai virus. Brit. J. exp. Path. 43, 444 (1962)
- 34 HILLEMANN, M. R., HAMPARIAN, V. V., KETLER, A., REILLY, Ch. M., L. Mc. CLELLAND, CORNFELD, D., STOKES, J., Jr. Philadelphia Acute respiratory illnesses among children and adults. Amer. Med. Ass. 180, 445 (1962)
- 35 ISHIADA, N. Ann. N. Y. Acad. Sci. 67, 299 (1957)
- 36 ISHITANI, B., OKINAWA, A., SHIBATA, D., SASAHARA, J. Jap. J. Vet. Sci. 16, 204 (1954)

- 37 JENSEN, K. E. Fed. Proc. 20, 496 (1961)
- 38 JENSEN, K. E., MINUSE, E., ACKERMANN, W. W. Serological evidence of american experience with newborn pneumonitis virus (Type Sendai). J. Immunol. 75, 71 (1955)
- 38a JAWETZ, E., MELNICK, J. L., ADELBERG, E. A.: Medizinische Mikrobiologie (Springer-Verlag)
- 39 KAPIKIAN, A. Z., CHANOCK, R. M., BELL, J. A., REICHELDERFER, T. E.: A study of the hemadsorption viruses (para-influenzae) and other viruses in children with and without respiratory disease. Pediatrics 26, 243 (1960)
- 40 KUROYA, N., ISHIADA, M., and SHIRATORI, T.: Newborn virus pneumonitis (type Sendai). I. Clinical observations of a new virus possessing hemagglutinin activity. Yokohama med. Bull. 4, 217 (1953)
- 41 LA PLACA, M., and MOSCOVICI, C.: Observations on the cytopathogenic effect of Myxovirus parainfluenzae. Ann. Inst. Pasteur 100, 337 (1961)
- 42 LA PLACA, M., and MOSCOVICI, C.: Distribution of parainfluenza antibodies in different groups of population. J. Immunology 88, 72 (1962)
- 43 LENNETTE, E. H., JENSEN, F. W., GUENTHER, R. W., and MAGOTTIN, R. L.: Serologic responses to parainfluenza viruses in patients with mumps virus infection. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 61, 780 (1963)
- 44 LÉPINE, P., CHANY, C., DROZ, B., ROBBE-FOSSAT: Cytopathogenic effect to two newly recognized Myxovirus strains. Mechanism of syncytial formation. Ann. N. J. Acad. Sci. 81, 62 (1959)

- 45 Mc CLELLAND, L. , HAMPIL, B. , HAMPARIAN, V. V. ,
POTASCH, L. , KETTLER, A. , and HILLEMANN, M. R. :
J. Immunol. 87, 134 (1961)
- 46 Mc KINNEY, R. W. , ENGLAND, B. L. ,
and FROEDE, S. :
Studies with hemadsorption virus
type I;
Recovery from two cases of influenza
like disease in military personnel and
related investigation.
Am. J. Hyg. 70, 280 (1959)
- 47 Mc LEAN, D. M. , ROY, T. E. , O' BRIEN, M. J. ,
WILLIE, J. C. , Mc QUEEN, E. J. : Toronto Parainfluenza viruses in
association with acute laryngo-
tracheobronchitis. The Canadian
Med. Assoc. Jour. 85, 290 (1961)
- 48 MÜLLER, F. :
Die virusbedingten Erkältungskrank-
heiten.
Dtsch. med. Wschr. 85, 463 (1960)
- 49 NAKAO, T. , YAMADA, M. :
Outbreaks of aseptic meningitis cau-
sed by HVJ (Influenza D) The Tohoku
Journal of Exp.
Med. Vol. 71, No. I (1959)
- 50 NAKAO, T. :
A fatal case of meningoencephalitis
due to hemagglutinating virus of Japan.
The Tohoku J. Exp. Med. 72, 197
(1960)
- 51 PARROTT, R. H. , VARGOSKO, A. J. ,
LUCKEY, A. , KIMM, H. W. , CUMMING, C. ,
and CHANOCK, R. M. :
Clinical features of infection with
hemadsorption viruses.
New Engl. J. Med. 260, 731 (1959)
- 52 PAYNE, F. E. , ACKERMANN, W. W.
Fed. Proc. 17, 529 (1958)
- 53 PETERSEN, K. B. , and
MAGNUS, P. v. :
New viruses observed in children
with respiratory diseases.
Dan. Med. Bull. 5, 157 (1958)
- 54 RABE, E. F. :
Infectious croup II. "Virus" croup.
Pediatrics, 2, 415 (1948)

- 55 REICHELDERFER, T.E., CHANOCK, R.M.,
CRAIGHEAD, D.E., HUEBNER, R.J.,
WARD, T.G., TURNER, H.C., and
JAMES, W.: Infection of human volunteers
with type 2 hemadsorption virus.
Science 128, 779 (1958)
- 56 RENDTORFF, R.C., WALKER, L.C.,
ROBERTS, A.N.: A parainfluenza 3 virus outbreak
in an orphanage nursery.
Amer.J. Hyg. 77, 82 (1963)
- 57 REPLOH, H. und OTTE, H.J.: Lehrbuch der Medizinischen
Mikrobiologie und Infektions-
krankheiten
Gustav Fischer Verlag. Stuttgart
1961
- 58 SANO, T., NJITSU, I., NAKAYAWA, I., and
ANDO, T.: Newborn virus pneumonitis
(type Sendai). I. Report:
clinicāl observation of a new
virus pneumonitis of the new-
born.
Yokohoma med. Bull. 4, 199
(1953)
- 59 SASAHARA, J.: Exp. Rep. Nat. Inst. Animal
Health, Tokio 30, 13 (1955)
- 60 SHELOKOV, A., VOGEL, J., CHI, L.: Hemadsorptionstest for viral
agents in tissue culture with
special reference to influenza.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97,
802 (1958)
- 61 SIEGERT, R., ENDERS, E.,
HECKER, A.: Parainfluenza-Infektionen in
West-Deutschland.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1893
(1961)
- 62 SIEGERT, R., FALKE, D., DIETRICH, F.,
FRIOLET, B.: Influenzainfektionen des Typ D
(Sendai) in Deutschland.
Dtsch. med. Wschr. 84 659 (1959)

63 SOMMERVILLE, R.G., CARSON, H.G.:

Newborn pneumonitis virus
(Type Sendai) evidence of infection
in south-west Scotland.
Brit. med. J. I, 1145 (1957)

64 SUNDERMANN, A., PANZRAM, G.:

Akute respiratorische Infekte.
Münchener med. Wschr. 105,
1618 (1963)

65 SUTTON, R.N.P., CLARKE, S.K.R.,
and TYRRELL, D.A.J.:

Newly recognized myxoviruses
in Europe. Lancet I, 359/[1959]

66 SCHMIDT, J., TAUCHNITZ und
KÜHN, O.:

Untersuchungen über das Vorkommen
hämagglutinationshemmender Anti-
körper gegen Parainfluenzaviren
in der Bevölkerung.
Zeitschrift für Hygiene 150, 163
(1964)

67 SCHULTZ, E.W., HABEL, K.:

SA-Virus a new member of the
myxovirus group. J. Immun.
82, 274 (1959)

67a STARK, I.E., HEATH, R.B.,
PETO, S.:

A study of the antibodies against
parainfluenza viruses in children's
sera. Arch. ges. Virusforschung 14,
160 (1964)

68 TYRRELL, D.A.J., BYNOE, M.L.,
PETERSEN, K.B., SUTTON, R.N.P.,
PEREIRA, M.:

Inoculation of human volunteers
with parainfluenza viruses types 1
and 3.
Brit. Med. J. 2, 209 (1959)

69 VOGEL, J., SHELOKOV, A.:

Adsorption-hemagglutination test
for influenza virus in monkey kidney
tissue culture.
Science 126, 358 (1957)

70 WENNER, H.A., CHRISTODOULOPOULOU, G.,
WESTON, J., MARSH, A., and LIU, Ch.: Risk of infection among
infants and family associates

from viruses accompanying respiratory illnesses.

Pediatrics 28, 886 (1961)

- 71 WENNER, H. A., CHRISTODOULOPOULOU, G., WESTON, J.,
TUCKER, V., and LIU, CH.: The etiology of respiratory illnesses
occurring in infancy and childhood.
Pediatrics 31, 4 (1963)
- 72 WHITE, G. B. E., GARDNER, P. S., HOPE SIMPSON, R. E.:
Infection with Sendai Virus in an
outbreak of respiratory illness.
Brit. Med. J. 78 381 (1957)
- 73 ZHDANOV, V. M., BUKRINSKAYA: Further considerations on nomen-
clature of parainfluenza viruses.
Virology 10, 146 (1960)
- 74 ZHDANOV, V. M., RITOVA, V. V., GOLYGINA, L. A.:
Acta Virol. I, 216 (1957) und
Prob. Virol. 2, 253 (1958)

LEBENS LAUF

Geboren wurde ich - Maria-Blanka von Stabel, geb. Dezasse, - am 2. 10. 1942 in Budapest als Tochter des Bankangestellten Dr. jur. Adalbert Dezasse und seiner Ehefrau Lea, geb. Jeszenszky.

Ich besuchte die in Ungarn vorgeschriebenen acht Volksschulklassen in Budapest, Mezöberény, Nagykovacs und Érd und kam dann in das "Patrona Hungariae" Mädchen-gymnasium in Budapest, wo ich die erste Klasse an der realen Abteilung beendete (Die erste Klasse entspricht der fünften Klasse des hiesigen Gymnasiums).

Als wir am 12. Oktober 1957 auswanderten, setzte ich mein Studium in Innsbruck an dem ungarischen Realgymnasium fort, wo ich die Reifeprüfung nach der achten Klasse am 17. Juli 1960 bestand.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1960/61 in München, wo ich nach dem fünften Semester die ärztliche Vorprüfung, nach dem elften Semester, im Wintersemester 1965/66 das Staatsexamen ablegte.

Ich heiratete am 9. 8. 1966. Seit dem 15. 9. 1966 bin ich am Kreiskrankenhaus Rehau als Medizinalassistentin an der internen Abteilung tätig.

